

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3602304 A1**

⑤1 Int. Cl. 4:
A61K 31/40
A 61 K 31/635

②1 Aktenzeichen: P 36 02 304.3
②2 Anmeldetag: 27. 1. 86
④3 Offenlegungstag: 7. 8. 86

DE 3602304 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1

05.02.85 GB 8502887

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1

20.02.85 DE 35 05 740.8

⑦1 Anmelder:

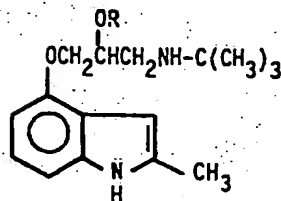
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

⑦2 Erfinder:

Schütz, Walter, Dr., Bottmingen, CH; Aellig, Walter
H., Dr., Schönenbuch, CH; Holmes, David Grenville,
Binningen, CH

⑤4 Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend gegebenenfalls mit einem Diuretikum kombinierte
3-Aminopropoxy-Indole und ihre Verwendung

Pharmazeutische Zubereitungen geeignet für die Verab-
reichung in längeren Abständen als täglich, enthaltend eine
Verbindung der Formel I,



worin R Wasserstoff oder Benzoyl bedeutet, in freier Form
oder in pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalz-
form, sowie pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend
eine Verbindung der Formel I und ein Diuretikum, bestehend
aus Chlortalidon oder Indapamid.

Sie können zur Prophylaxe und Therapie der Hypertonie
verwendet werden.

DE 3602304 A1

BEST AVAILABLE COPY

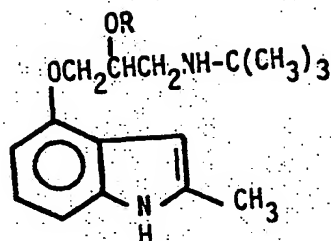
3602304

100-6570

HEILDE-PATENT-GMBH
7850 Lörrach

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zubereitung geeignet für die Verabreichung in länger-als-täglichen Abständen in der kardiovaskulären Medikation, enthaltend eine Verbindung der Formel I,



worin R Wasserstoff oder Benzoyl bedeutet,
in freier Form oder pharmakologisch verträglicher
Säureadditionssalzform, gegebenenfalls zusammen mit
pharmazeutischen Trägern - und/oder Verdünnungsmitteln.

2. Zubereitung gemäss Anspruch 1 geeignet für die Verabreichung in länger-als-täglichen Abständen in der Prophylaxe und Therapie der Angina pectoris, von Arrhythmien und der Hypertonie.

3. Zubereitung gemäss Anspruch 1 in einer Dosierungsform enthaltend etwa 1 mg bis etwa 32 mg einer wie in Anspruch 1 definierten Verbindung der Formel I, in freier Form oder in pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalzform.

4. Zubereitung gemäss Anspruch 1 enthaltend die Verbindung der Formel I, in der R Benzoyl bedeutet, in freier Form oder in pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalzform.

5. Zubereitung gemäss Anspruch 1 geeignet für die Verabreichung einmal wöchentlich.

6. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend

a) einen wie in Anspruch 1 definierten β -Adrenozeptorenblocker der Formel I in freier Form oder in pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalzform und

b) ein Diuretikum bestehend aus Chlortalidon oder Indapamid,

gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutischen Träger- und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Zubereitung gemäss Anspruch 6 enthaltend als β -Adrenozeptorenblocker Bopindolol und als Diuretikum Chlortalidon.

8. Zubereitung gemäss Anspruch 6 enthaltend von etwa 0,1 mg bis etwa 2 mg der Komponente a) und von etwa 1 mg bis etwa 50 mg der Komponente b).

9. Verwendung einer Verbindung der Formel I in freier Form oder in pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalzform in einem Verfahren zur Herstellung einer wie in Anspruch 1 definierten pharmazeutische Zubereitung.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I in freier form oder in pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalzform oder eines Diuretikums bestehend aus Chlortalidon oder Indapamid in einem Verfahren zur Herstellung einer wie in Anspruch 6 definierten pharmazeutischen Zubereitung.

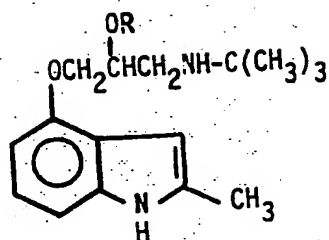
SANDOZ PATENT GMBH
7850 Lörrach

Case 100-6570

PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN ENTHALTEND GEGEBENENFALLS MIT EINEM
DIURETIKUM KOMBINIERTEN 3-AMINOPROPOXY-INDOLE, UND IHRE
VERWENDUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf 3-Aminopropoxyindole.

Sie steht insbesondere in Beziehung mit den Verbindungen der Formel I,



worin R Wasserstoff oder Benzoyl bedeutet,
 in freier Form oder in pharmakologisch verträglicher
 Säureadditionssalzform.

R bedeutet vorzugsweise Benzoyl. Die entsprechende Verbindung
 Formel I ist bekannt unter der generischen Bezeichnung
 Bopindolol.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sind stark wirksame B-Adrenozeptorenblocker. Sie sind bekannt aus z.B. BE 734 126 und DOS 26 35 209.

Es ist gut bekannt, dass B-Adrenozeptorenblocker geeignet sind zur Prophylaxe und Behandlung von z.B. kardiovaskulären Störungen wie der Hypertonie, Arrhythmien und Angina pectoris. Die Verabreichung solcher Arzneimittel, z.B. oral, erfolgt üblicherweise, wegen ihrer begrenzten Wirkungsdauer, mehrmals täglich. So wird Propranolol normalerweise oral zweimal täglich in Dosen von etwa 80 mg bis etwa 480 mg pro Tag verabreicht, falls es in der Hypertonie verwendet wird; und drei- oder viermal-täglich in Dosen von etwa 10 mg bis etwa 160 mg pro Tag, falls es in Angina pectoris verwendet wird; und in weiteren Indikationen, wie z.B. Arrhythmie, Migräne, usw., erfolgt die orale Verabreichung normalerweise mehrmals täglich (Modern Drug Encyclopedic and Therapeutic Index, A.J. Louis, Ed., Yorke Medical Books, 1981, Seite 824). Für Pindolol kann die orale Dosis 5 bis 15 mg als einzelne tägliche Dosis oder 20 bis 30 mg auf 2 oder 3 tägliche Dosen verteilt oder einmal pro Tag verabreicht, betragen, falls es in der Hypertonie verwendet wird; und 10 bis 30 mg, normalerweise auf 2 oder 3 getrennte Dosen täglich verteilt oder einmal täglich in Retardform, in weiteren Indikationen (Sandoz-Index 1984-1986, Seite 149).

Ähnlicherweise ist aus z.B. BE 734 126 bekannt, dass die Verbindung der Formel I, in der R Wasserstoff bedeutet, verabreicht werden kann in einer täglichen Dosis von etwa 0.5 mg bis etwa 50 mg und ein Beispiel einer Tablette enthaltend 5 mg der Verbindung ist dortin offenbart.

Es wurde nunmehr überraschenderweise gefunden, dass die Verbindungen der Formel I in freier Form oder in pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalzform geeignet sind zur Verabreichung in länger-als-täglichen Abständen, z.B. jeden zweiten Tag, oder einmal oder zweimal wöchentlich, und dies auch wenn sie in nicht-retardierter Form sind.

Die aussergewöhnlich langanhaltende Wirkungsdauer der Verbindungen der Formel I geht z.B. aus folgender klinischer Untersuchung hervor:

Acht bisher unbehandelte Patienten männlichen Geschlechtes mit essentieller Hypertonie wurden ausgewählt, die einen diastolischen Blutdruck (DBD) zwischen 95 mmHg und 125 mmHg und einen solchen systolischen Blutdruck (SBD) aufwiesen, dass der durchschnittliche arterielle Druck für die Altersklasse 30-39 mehr als 117 mmHg und für die Altersklasse 40-65 mehr als 127 mmHg betrug. Das durchschnittliche Alter betrug 54 Jahre (Spanne 35-63) und das durchschnittliche Gewicht 87 kg (Spanne 67,1 - 114). Die Studie war Teil der langfristigen Prüfung von Bopindolol und wurde als 6-wöchiger doppelblinder Vergleich zwischen 1 mg Bopindolol einmal-täglich und 8 mg einmal-wöchentlich verabreicht gestaltet.

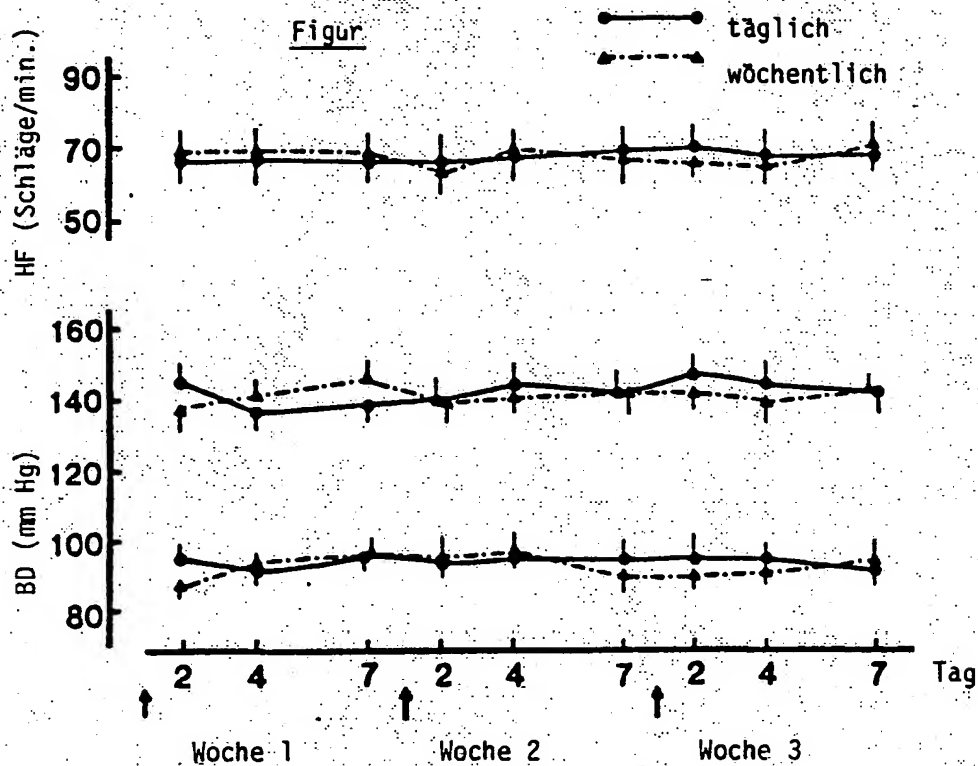
Blutdruck (SBD und DBD) sowie Herzfrequenz (HF) wurden nach 10 Minuten Sitzen und nach 2 Minuten Stehen gemessen. Die Versuchspräparate wurden am Morgen abgegeben, in 3-Wochen Perioden als Kapseln enthaltend entweder 1 mg Bopindolol für die tägliche Einnahme, oder 8 mg Bopindolol für die Einnahme am Anfang der Woche, mit darauffolgenden Placebo-Kapseln.

Routine-Methoden wurden zur Berechnung der Mittelwerte + SEM verwendet. Die statistische Bedeutung von Unterschieden mit den Placebo-Werten wurden berechnet durch Variance-Analyse, gefolgt vom Student t-Test. Gefundene Unterschiede wurden als signifikant betrachtet falls $p < 0.05$.

Aus dem Vergleich der mit den verschiedenen Dosenabgaben erhaltenen Blutdruck- und Herzfrequenzwerte geht offensichtlich hervor (siehe Fig.), dass während der Therapie mit 8 mg Bopindolol einmal wöchentlich der Blutdruckwert gut erhalten bleibt im Vergleich mit den mit 1 mg täglich erhaltenen Ergebnissen. Die Blutdruckwerte am Ende der drei Behandlungswochen betrugen $146 \pm 5 / 97 \pm 4$, $141 \pm 6 / 90 \pm 5$ und $143 \pm 7 / 96 \pm 5$ mmHg, falls Bopindolol als 8 mg-Dosis am Anfang jeder Woche eingenommen wurde. Entsprechende Blutdruckwerte betrugen $139 \pm 5 / 97 \pm 4$, $142 \pm 6 / 95 \pm 5$ und $143 \pm 4 / 92 \pm 4$ mmHg, falls Bopindolol 1 mg täglich verabreicht wurde. Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Herzfrequenz wurden festgestellt (Fig.).

100-6570

3602304



Blutdruck (BD) und Herzfrequenz (HF) sitzend während Behandlung mit Bopindolol 1 mg täglich oder 8 mg wöchentlich (die Pfeile zeigen die Einnahme der Tabletten). Gezeigt sind Mittelwerte \pm SEM für SBD, DBD und HF ($n = 8$).

- 9.

Es wurden wenig und nur gut-vertragene Nebenwirkungen festgestellt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war nicht verschieden von der Während Placebo-Therapie.

Die Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen einmal-täglicher und einmal-wöchentlicher Verabreichung zeigen, dass eine einzelne wöchentliche Dosis, die gut vertragen wird und die keine unangemessenen Herzfrequenzsenkungen während der "Peak"-Wirkung mit sich zieht in der Lage ist, den Blutdruck unter Kontrolle zu halten.

Diese unerwartete, aussergewöhnliche Verträglichkeit ermöglicht es, eine volle wöchentliche Dosierung in einer einzigen Abgabe, oder in zwei halbwochentlichen Abgaben, zu verabreichen. Weiter ist Ueberdosierung durch verfehlte Verabreichung in kurzen Abständen unwahrscheinlich.

Die Verabreichung einer Verbindung der Formel I ist daher möglich in längeren als täglichen Zeitabständen, z.B. jeden zweiten Tag oder einmal- oder zweimal-wöchentlich.

Dieser Befund ist sehr überraschend. So sind β -Adrenozeptorenblockierende Mittel wie Propranolol oder Timolol üblicherweise nur über einige Stunden wirksam und bedürfen daher einer Verabreichung einmal oder zweimal täglich, oder einer Retardierung. Jedoch vermögen sogar Retard-Formen die Wirkungsdauer nur in beschränktem Ausmass zu verlängern, normalerweise bis zu 24 Stunden, da sie bestenfalls nur solange wirksam sein können, wie die Formulierung zum Durchgang des gastro-intestinalen Kanals benötigt. Ausserdem sind sie teuer und

schwer herstellbar, und es ist problematisch, mit ihnen konstante Plasmawerte zu erhalten.

Erst kürzlich sind β -Adrenozeptorenblocker, z.B. Nadolol, entwickelt worden, die eine sich über etwa 24 Stunden erstreckende Eigenwirkung besitzen. Die Möglichkeit scheint von der Fachwelt bisher überhaupt nicht erwogen worden zu sein, ein Antihypertensivum mit einer über eine längere Zeitspanne sich entfaltende Wirkung in einer Form zu entwickeln, die die Verabreichung in noch weniger häufigen Zeitabständen, nämlich einmal- oder zweimal wöchentlich, gestattet.

Die obigen Befunde eröffnen offensichtlich weitreichende Perspektiven. Z.B. falls junge Leute mit milder Hypertonie einer die Zeit des Lebens dauernden Therapie unterzogen werden sollen, dürfte die "Compliance" sogar gegenüber der einmal täglichen Behandlung drastisch verbessert werden. Ausserdem erübrigt sich somit eine Retard-Formulierung, wobei der Einfluss der Variabilität zwischen Patienten, z.B. im Zusammenhang mit der Diät oder mit der gastro-intestinalen Funktion, auf die pharmakodynamische Eigenschaften der Formulierung, reduziert wird.

Gegenstand der Erfindung sind daher pharmazeutische Zubereitungen, die zur Verabreichung in der kardiovaskulären Medikation in länger-als-täglichen Abständen angepasst sind. Sie enthalten eine wie oben definierte Verbindung der Formel I in freier Form oder in Säureadditionssalzform und werden hiernach als "die erfindungsgemässen Zubereitungen" bezeichnet.

- 11 -

Die erfindungsgemässen Zubereitungen ermöglichen einen neuen Zugang zur Prophylaxe und Therapie von gewöhnlich mit β -Adrenozeptorenblocker behandelten Krankheitszuständen, insbesondere von kardiovaskulären Störungen wie der Hypertonie.

Für obengenannte Anwendungen variiert die zu verwendende Dosis selbstverständlich je nach verwendeter Substanz, Art der Verabreichung und gewünschter Behandlung. Im allgemeinen werden aber befriedigende Resultate mit einer wöchentlichen Dosis von ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 0,5 mg pro kg Körpergewicht erreicht; die Verabreichung kann gewünschtenfalls in 2 bis 4 Anteilen oder auch, falls noch längere Wirkungsdauer erwünscht ist, als Retardform erfolgen. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis im Bereich von ungefähr 4 mg bis ungefähr 32 mg; geeignete Dosierungsformen für z.B. orale oder nicht-orale Verabreichung enthalten im allgemeinen ungefähr 1 mg bis ungefähr 32 mg neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln. Ein Beispiel einer wöchentlichen Dosierung beträgt von etwa 4 mg bis etwa 16 mg. Bevorzugt ist eine wöchentliche Dosierung von etwa 4 mg bis etwa 10 mg, insbesondere von etwa 4 mg bis etwa 8 mg. Für zweimal-wöchentliche Verabreichung werden die obigen Dosierungen halbiert, d.h. für grössere Säugetiere beträgt die gesamte zweimal-wöchentliche Dosis von etwa 2 mg bis etwa 16 mg. Ein Beispiel einer zweimal-wöchentlichen Dosierung beträgt von etwa 2 mg bis etwa 5 mg, insbesondere von etwa 2 mg bis etwa 4 mg.

Bevorzugt ist die Verbindung der Formel I, in der R Benzoyl bedeutet.

Die erfindungsgemässen Zubereitungen können mit den Verbindungen der Formel I in freier Form oder in pharmakologisch verträglicher Salzform, vorzugsweise Säureadditionssalzform, z.B. Hydrogenmalonatsalzform, zusammen mit pharmakologischen Träger- oder Verdünnungsmitteln verabreicht werden. Solche Salzformen besitzen eine Wirkung in derselben Grössenordnung wie die freien Formen und können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die erfindungsgemässen Zubereitungen können z.B. in Form einer Kapsel, eines transdermalen Pflasters oder einer Tablette vorliegen. Orale oder transdermale Verabreichung ist bevorzugt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls eine Methode zur Prophylaxe und Behandlung von üblicherweise mit β -Adrenozeptorenblockern behandelten Krankheitszuständen, die dadurch gekennzeichnet ist, dass man einem eine solche Behandlung benötigten Patienten eine erfindungsgemässe Zubereitung in länger-als-täglichen Abständen, z.B. jeden zweiten Tag oder ein- oder zweimal wöchentlich, vorzugsweise einmal wöchentlich, verabreicht.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung von Dosierungsformen geeignet für die Verabreichung in länger-als-täglichen Abständen in der Prophylaxe und Therapie von üblicherweise mit β -Adrenozeptorenblockern behandelten Krankheitszuständen, insbesondere kardiovaskulären Störungen wie der Hypertonie, wobei diese Dosierungsformen von etwa 1 mg bis etwa 32 mg der Verbindungen der Formel I enthalten.

-13-

Die obigen Befunde zeigten weiter, dass die Verbindungen der Formel I zur Kombination mit einem langwirksamen Diuretikum ideal geeignet sind. Die Wahl des einzelnen Diuretikums ist jedoch nicht gleichgültig. Es sollte selbstverständlich vorzugsweise verhältnismässig langwirksam sein. Mehrere bekannte Diuretika, z.B. Hydrochlorthiazid, Chlortalidon, Metolazon, Amilorid, Indapamid, usw. weisen eine Aktivität über mehr als 6 Stunden auf. Es wurde aber nunmehr gefunden, dass zwei bestimmte langwirksame Diuretika, nämlich Chlortalidon und Indapamid, sich zur Kombination mit einer Verbindung der Formel I besonders gut eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung stellen daher pharmazeutische Zubereitungen dar, die eine wie oben definierte Verbindung der Formel I in freier Form oder in pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalzform in Kombination mit entweder Chlortalidon oder Indapamid enthalten. Sie werden hiernach als "die erfindungsgemässen Kombinationen" bezeichnet.

Chlortalidon und Indapamid eignen sich ausgezeichnet zur Kombination mit einer Verbindung der Formel I und Verwendung in der Hypertonie. Der Wirkungseintritt ist langsam genug, sodass akute Diurese während den ersten zwei Stunden nach Verabreichung vermieden wird, jedoch ist die Wirkungsdauer, obwohl verhältnismässig lang für ein Diuretikum, doch kurz genug, sodass störende Diurese während der Nacht nicht stattfindet.

Die beiden aktiven Komponenten liegen vorzugsweise in Form einer fixen Kombination vor. Die Kompatibilität der beiden aktiven Komponenten ist wiederum erstaunlich gut. Die Entwicklung einer

fixen Kombination ist bekanntlich nie eine triviale Angelegenheit, insbesondere auf dem antihypertensiven Gebiet, das naturgemäss eine grosse, sehr heterogene Patientengruppe betrifft. Die Patienten metabolisieren die aktiven Komponenten mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten, wodurch das Verhältnis der Komponenten kontinuierlich variiert. Folglich variiert die Intensität der therapeutischen Wirkung ebenfalls kontinuierlich und es ist daher wichtig, Komponenten auszuwählen, die kompatible pharmakodynamische Merkmale besitzen in Bezug auf Kriterien wie "first-pass effect" in der Leber, usw.

Bopindolol ist als β -Blocker bevorzugt. Chlortalidon ist als Diuretikum bevorzugt. Die Verabreichung der Zubereitungen mit beiden aktiven Prinzipien kann z.B. auf einmal-täglicher Basis oder in längeren Abständen, z.B. jeden zweiten Tag oder ein- oder zweimal-wöchentlich, vorzugsweise einmal-täglich, erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I können in der Kombination in freier Form oder in Salzform auftreten, z.B. als Hydrochlorid, Fumarat, Hydrogenmalonat, usw., vorzugsweise als Hydrogenmalonat.

Aussergewöhnlich wenig Nebenwirkungen werden mit der Kombination in der antihypertensiven Therapie festgestellt. Keine orthostatische Hypotonie wird festgestellt und die üblichen, normalerweise mit der antihypertensiven Therapie verbundenen Symptome wie Schwindel, Kopfschmerzen, Ohrensausen, allgemeine Trägheit, usw. sind minimal. Die antihypertensive Wirkung hält erstaunlich lange an.

Obwohl bekannt ist, dass β -Adrenozeptorenblocker den Blutdruck eines hypertonen Patienten herabsetzen, war nicht zu erwarten,

dass die erfindungsgemässen Kombinationen eine so günstige Wirkung aufweisen würden.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine erfindungsgemässe Kombination, geeignet zur enteralen oder parenteralen Verabreichung, z.B. Tabletten, Dragees, usw., vorzugsweise Tabletten. Zur Herstellung solcher Zubereitungen wird die Kombination mit konventionellen organischen oder anorganischen, pharmakologisch inerten Hilfsmitteln verarbeitet; so können z.B. Laktose, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Stearinsäure, Sorbinsäure, Talk, Methylcellulose, Alkohole, Glycerin, usw. verwendet werden. Ferner können die Zubereitungen geeignete Süss-, Farb- oder Geschmackstoffe enthalten.

Für oben-genannte Anwendung in Kombination mit Chlortalidon oder Indapamid variiert die zu verwendende Dosis selbstverständlich je nach verwendeter Substanz, Art der Verabreichung und gewünschter Behandlung. Im allgemeinen werden aber befriedigende Resultate mit einer Dosis erreicht, die einer täglichen β -Adrenozeptorenblockerdosis von etwa 0,1 mg bis etwa 2 mg, vorzugsweise von etwa 0,5 mg bis etwa 1 mg, kombiniert mit einer täglichen Diuretikumdosis von etwa 1 mg bis etwa 50 mg, entspricht; für Chlortalidon, vorzugsweise von etwa 2,5 mg bis etwa 50 mg, vorzugsweise ^{von} etwa 10 mg bis etwa 50 mg, insbesondere von etwa 12,5 mg bis etwa 25 mg; und für Indapamid, vorzugsweise von etwa 1 mg bis etwa 5 mg, insbesondere von etwa 1 mg bis etwa 2 mg des Diuretikums.

Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise am Morgen.

~~-18-~~

100-6570

3602304

-16-

Die beiden Aktivstoffe treten daher normalerweise in einem Gewichtsverhältnis des β -Adrenozeptorenblockers zum Diuretikum von etwa 1:500 bis etwa 2:1, vorzugsweise von etwa 1:100 bis etwa 1:1 auf; mehr spezifisch: für Chlortalidon, vorzugsweise von etwa 1:500 bis etwa 1:1,25, insbesondere von etwa 1:500 bis etwa 1:5, insbesondere von etwa 1:250 bis etwa 1:6,25, vorzugsweise etwa 1:20; für Indapamid, vorzugsweise von etwa 1:50 bis etwa 2:1, insbesondere von etwa 1:20 bis etwa 2:1, insbesondere etwa 1:2.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

-17.

3602304

A) Verabreichung eines einzigen Wirkstoffes in einmal- oder zweimal wöchentlichen Abständen in der kardiovaskulären Medikation

Beispiel 1: Pharmazeutische Zubereitung geeignet für die Verabreichung in wöchentlichen Abständen in der kardiovaskulären Medikation

Hartgelatinekapsel enthaltend	mg
Bopindolol (Hydrogenmalonat) (= 8 mg Base)	10,184
Laktose	191,066
Maisstärke	140,0
Silikat (Aerosil® 200, Degussa)	1,75
Stearinsäure	7,0
	<hr/> 350,0

Beispiel 2: Pharmazeutische Zubereitung geeignet für die
Verabreichung in wöchentlichen Abständen in
der kardiovaskulären Medikation

Tabletten enthaltend	mg
Bopindolol (Hydrogenmalonat) (= 10 mg Base)	12,73
Laktose	91,55
Maisstärke	12,8
Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 603 [®] , Shinetsu)	6,5
Eisenoxid rot	0,055
Malonsäure	0,21
Ricinusöl hydriert (Cutina HR [®])	1,95
Natriumcarboxymethylstärke (Primojel [®])	4,2
	<hr/>
	130,0
Tablettendurchmesser: 9 mm	

~~-16-~~

100-6570

3602304

-19-

Beispiele 3 und 4: Pharmazeutische Zubereitung geeignet für die
Verabreichung in einmal- oder zweimal-
wöchentlichen Abständen in der
kardiovaskulären Medikation

Tablette enthaltend	Beispiel 3 (einmal wöchentlich) (mg)	Beispiel 4 (zweimal wöchentlich) (mg)
Bopindolol (Hydrogenmalonat) (= 10 bzw. 5 mg Base)	10,184	5,092
Laktose	166,29	147,306
Maisstärke	22,0	19,0
Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 603 [®] , Shinetsu)	11,0	9,5
Eisenoxid rot	0,0906	0,08
Malonsäure	0,0254	0,022
Ricinusöl hydriert (Cutina HR [®])	3,3	2,85
Natriumcarboxymethylstärke (Primojel [®])	7,11	6,15
Total	220	190
Tablettendurchmesser	9 mm	8 mm

Beispiele 5 bis 8: Pharmazeutische Zubereitung geeignet für die
Verabreichung in der kardiovaskulären
Medikation

Hartgelatine kapsel bzw. Tabletten enthaltend:

die in den Beispielen 1 bis 4 genannten, entsprechenden
Ingredienzen, mit der Ausnahme, dass Bopindolol ersetzt wird
durch eine entsprechende Menge auf Molarbasis von
4-(3-tert-Butylamino-2-hydroxypropoxy)-2-methylindol
(Verbindung der Formel I, in der R Wasserstoff bedeutet) in
Hydrogenmalonatform.

-21-

B) Verabreichung einer Kombination von zwei Wirkstoffen

Beispiele 9 und 10: Pharmazeutische Zubereitung zur Verabreichung
z.B. einmal-täglich in der
Hypertoniebehandlung

Tablette enthaltend	Beispiel 9 (mg)	Beispiel 10 (mg)
Laktose (100-mesh)	130,61	118,11
Hydroxypropylmethylcellulose	9,00	9,00
Maisstärke	18,00	18,00
Bopindolol (Hydrogenmalonat) (= 1 mg Base)	1,273	1,273
Chlortalidon (freie Form)	12,50	25,0
Eisenoxid rot	0,076	0,076
Malonsäure	0,021	0,021
Ricinusöl hydriert (Cutina ®)	2,70	2,70
Natriumcarboxymethylcellulose	5,82	5,82
Total	180,00	180,00
Tablettendurchmesser: 8 mm		

Beispiel 11: Pharmazeutische Zubereitung zur Verabreichung z.B.
eimal täglich in der Hypertoniebehandlung

Tabletten enthaltend:	mg
Laktose (200-mesh)	140,61
Hydroxypropylmethylcellulose	9,00
Maïsstärke	18,00
Bopindolol (Hydrogenmalonat)	1,273
(= 1 mg Base)	
Indapamid (freie Form)	2,50
Eisenoxid rot	0,76
Malonsäure	0,021
Ricinusöl hydriert (Cutina HR [®])	2,70
Natriumcarboxymethylstärke	5,82
Total	180,00
Tablettendurchmesser: 8 mm	

Beispiel 12, 13 und 14: Pharmazeutische Zubereitung zur
Verabreichung z.B. einmal täglich in der
Hypertoniebehandlung

Tablette enthaltend:

die in den Beispielen 9, 10 und 11 angegebenen, entsprechenden
Ingredienzen, mit der Ausnahme, dass Bopindolol ersetzt ist
durch eine entsprechende Menge auf Molarbasis von
4-(3-tert-Butylamino-2-hydroxypropoxy)-2-methylindol in
Hydrogenmalonatform (d.h. eine Menge, die 0,76 mg der freien
Base entspricht).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.